(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 793094 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 793094

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.10.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.10.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.11.1978 US 960,346

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company,** 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Chou, Ta-Sen,** TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä 3-eksometyleenikefami- sulfoksidien valmistamiseksi.
Förfarande för framställning av 3- exometylenkefam-sulfoxider.

Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street,
Indianapolis, Indiana, Yhdysvallat

Menetelmä 3-eksometyleenikefami-sulfoksidien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 3-exometylenkefam-sulfoxider

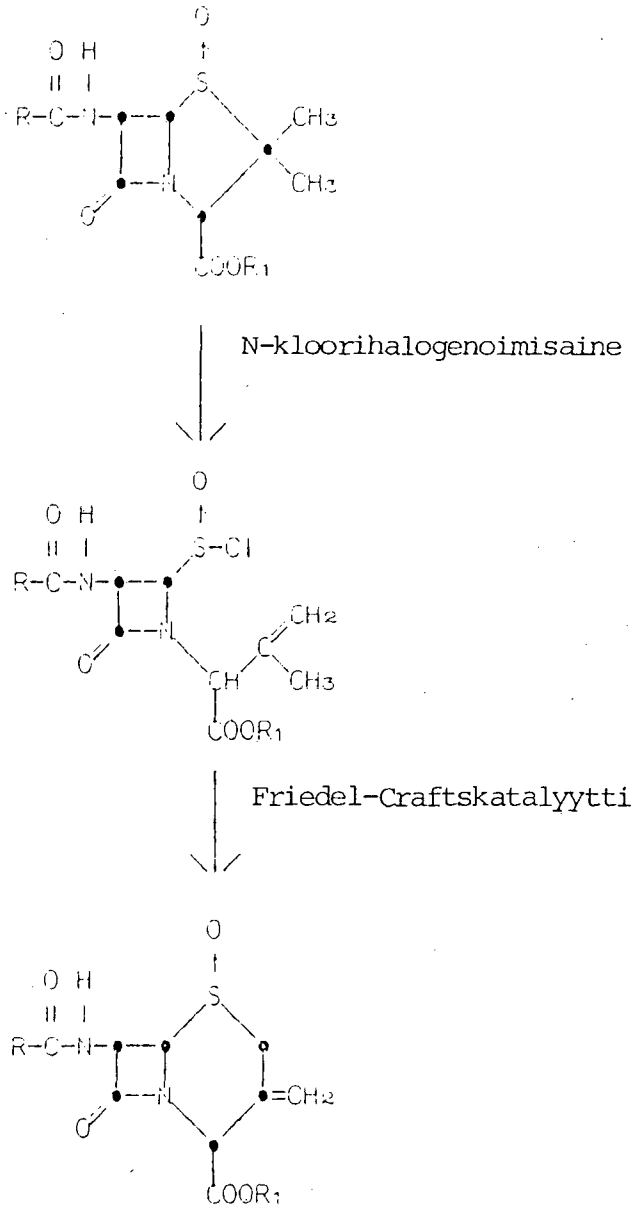
Keksinnön kohteena on parannettu menetelmä 3-eksometyleenikefamisulfoksidiesterien valmistamiseksi. Erityisesti sen kohteena on parannettu menetelmä 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesterin valmistamiseksi 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-onista.

Tämän keksinnön menetelmän mukaisesti 2-kloorisulfinyyliatsetidinoni saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa stannikloridin kanssa okso-ligandi-yhdisteen läsnäollessa antamaan liukenematon kompleksi, joka on muodostunut kloorisulfinyyliatsetidinonista, stannikloridista ja okso-ligandi-yhdisteestä. 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin syklisointi tapahtuu heterogeenisissä olosuhteissa jä näyttää siltä, että se tapahtuu jähmeässä tilassa tavallisissa lämpötiloissa. Kompleksin hajottamisen jälkeen hydroksia sisältävällä yhdisteellä 3-eksometyleenikefamisulfoksidiesteri erottuu kompleksista erinomaisella saaliilla. Tämän keksinnön menetelmä-

parannus käsittää tiettyjen okso-ligandia muodostavien yhdisteiden kuten eetterien ja ketonien käytön 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin syklisoinnissa Friedel-Crafts-katalyytin stannikloridi kanssa. Okso-ligandi-yhdisteet antavat pysyvämmän kompleksin, joka on muodostettu stannikloridilla ja 2-kloorisulfinyyliatsetidinonilla.

Tämän keksinnön parannettu menetelmä saatetaan edullisesti tapahtumaan 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin valmistuksen yhteydessä penisilliinisulfoksidiesterin kanssa ja eristämättä 2-kloorisulfinyyliatsetidinonia jatkaen suoraan stannikloridikompleksin muodostukseen syklisoimalla 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesteriksi.

2-kloorisulfinyyliatsetidinonien syklisointia Lewis-hapon tyyppisellä Friedel-Crafts-katalyytillä, Brönsted'in protoni-halon tyyppisellä Friedel-Crafts-katalyytillä tai metateettisen kationin muodostavan aineenkanssa on kuvannut Kukolja U.S.patentissa n:o 4 052 387. Syklisoinnin seurauksena muodostuu 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesteri. Menetelmä on käyttökelpoinen kokonaan kaksivaiheisessa prosessissa penisilliini-sulfoksidiestereiden muuttamiseksi 3-eksometyleenikefami-esterisulfoksideiksi, joka prosessi etenee väli-2-kloorisulfinyyliatsetidinonien kautta. Kaksivaiheinen prosessi kuvataan seuraavassa yleistetyssä reaktiokaaviossa.

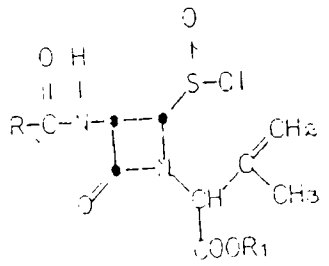


2-kloorisulfinyyliatsetidinonien valmistusta ja niiden käyttöä kaksivaiheisessa prosessissa on kuvannut Chou US patentissa no 4 075 203. US.patenttihakemuksessa no 960 347, jätetty 13.11.1978, ja US patenttihakemuksessa no 49.266, jätetty 18.6.1979, on kuvattu parannettu menetelmä 2-kloorisulfinyyliatsetidinoni-välituotteiden valmistamiseksi ja se käsittää liukenemattoman polyvinyylipyridiinillä silloitetun kopolymeerinkäytön kloorivety-sideaineena mieluummin kuin epoksidi- tai epoksidi-kalsiumoksidi-yhdistelmiä, kuten US-patentissa no. 4 075 203 esitetään.

2-kloorisulfinyyliatsetidinonia käytetään välituotteena Friedel-Crafts-katalysoidussa syklisoinnissa 3-eksometyleenikefaami- sulfoksidiksi kuten edellä osoitettiin.

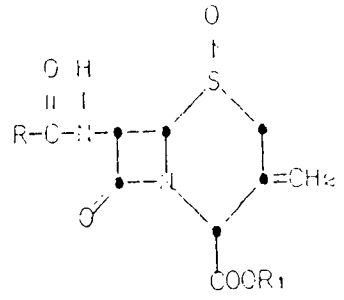
Siten edellä kuvattu kaksivaiheinen prosessi edustaa menetelmää kefalosporiini-tyyppisen yhdisteen valmistamiseksi penisilliini-tyyppisestä yhdisteestä, joka menetelmä poikkeaa Morin'in ja Jackson'in US.patentissa no 3 275 626 kuvaamasta menetelmästä, jossa on kuvattu hapolla katalysoitu penisilliini-sulfoksidiesterin uudelleenryhmitys desasetoksikefalosporiini-esteriksi lämmön avulla.

Tämän keksinnön menetelmän mukaisesti 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oni, jota edustaa seuraava rakennekaava 1:



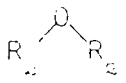
1

jossa R edustaa karbonihapon tähdettä ja R_1 on karbonihapon suojaryhmä, saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa pääasiallisesti vedettömissä olosuhteissa stannikloridin kanssa okso-ligandi-yhdisteen läsnäollessa antamaan liukenematon kompleksi, joka on muodostettu 2-kloorisulfinyyliatsetidinonista, stannikloridista ja okso-ligandi-yhdisteestä. Kompleksia sekoitetaan sitten n. 3:sta n. 24 tuntiin, jona aikana 2-kloorisulfinyyliatsotidinonin syklisoituminen 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesteriksi tapahtuu jähmeässä tilassa. Kompleksi erotetaan sitten orgaanisesta liuottimesta, esimerkiksi suodattamalla, linkoamalla, dekantoimalla tai muulla tavanomaisella tavalla ja sitä käsitellään sitten hydroksia sisältävällä yhdisteellä, kuten alemmalla alkoholilla kompleksin hajottamiseksi ja antamaan 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesteri, jota edustaa seuraava rakennekaava 2:

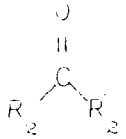


2

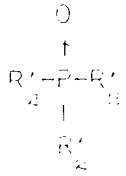
Tämän keksinnön menetelmä käsittää okso-ligandia muodostavan yhdisteen käytön stannikloridi-2-kloorisulfinyyliatsetidinoni-kompleksin valmistuksen aikana. Okso-yhdiste toimii elektroniparin luovuttajana koordinoidun kovalenttisen sidoksen muodostamiseksi tina-atomin kanssa ja muodostaa siten osan kompleksista.Okso-yhdisteitä, joita voidaan käyttää tämänkeksinnön menetelmässä, ovat alemmat alkyylieetterit, sykloalkyylieetterit, alemmat alkyyliketonit, sykloalkyyliketonit, tri-alemmat alkyylifosfiinioksidit, trisykloalkyyli-fosfiinioksidit ja triaryylifosfiinioksidit. Oksoyhdisteitä joita voidaan käyttää tämän keksinnön menetelmässä, edustavat seuraavat rakennekaavat:

alemmat alkyylieetterit  3

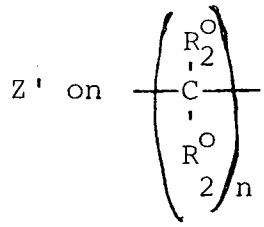
sykloalkyylieetterit  3'

alemmat alkyyliketonit  4

sykloalkyyliketonit  4'

fosfiinioksidit  5

joissa edellä esitetyissä kaavoidda jokainen R_2 on itsenäisesti suora tai haarautunut C_1-C_4-alkyyliketju; R_2' on itsenäisesti suora tai haarautunut C_1-C_4-alkyyliketju, C_5- tai C_6-sykloalkyyliryhmä, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu C_1-C_4-alkyylillä, C_1-C_4-alkoksilla tai halogeenilla; Z on $-(CH_2)_m'$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ tai $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, m on 4 tai 5; ja

Z' on  jossa kumpikin R_2^O on vety tai

C_1-C_4-alkyyli ja n on kokonaisluku väliltä 3-6.

Kaavan edustamista alemmista alkyylieettereistä ovat valaisevia dimetyylieetteri, dietyylieetteri, di-n-propyylieetteri, di-isopropyylieetteri, di-n-butyylieetteri, metyylietyylieetteri, metyyli-n-propyylieetteri, metyyli-sek.-butyylieetteri jne. Edustavia kaavan a' sykloalkyylieettereitä ovat tetrahydrofuraani, tetrahydropyraani, 1,4-dioksaani ja 1,3-dioksaani. Valaisevia kaavan b edustamia alempia alkyyliketoneja ovat asetoni, metyylietyyliketoni, dietyyliketoni, di-n-propyyliketoni, di-isopropyyliketoni, metyyli-isopropyyliketoni, di-n-butyyliketoni, di-sek.butyyliketoni, metyyli-isobutyyliketoni ja niiden kaltaiset alemmat alkyyliketonit. Valaisevia kaavan b' edustamista sykloalkyyliketoneista ovat syklobutanoni, sykloheksanoni, sykloheptanoni, 3-metyylisykloheksanoni, 3,4-dietyylisyklopentanoni, 3,5-dimetyylisykloheksanoni, 4-t-butyylisykloheksanoni ja niiden kaltaiset sykloalkyyli- ja substituoidut sykloalkyyliketonit. Esimerkkejä kaavan c edustamista alempi alkyyli-, sykloalkyyli-, fenyyli- ja substituoiduista fenyylifosfiinioksideista ovat trimetyylifosfiinioksidi, tri-etyylifosfiinioksidi, tri-n-butyylifosfiinioksidi, tri-n-propyylifosfiinioksidi, trisykloheksyylifosfiinioksidi, trifenyylifosfiinioksidi ja substituoidut trifenyylifosfiinioksidit, kuten tri-(p-tolyyli)fosfiinioksidi, tri-(p-kloorifenyyli)fosfiinioksidi, tri-(p-bromifenyyli)fosfiinioksidi ja niiden kaltaiset alempi alkyyli-, sykloalkyyli-, fenyyli- ja substituoidut fenyylifosfiinioksidit.

Edellä kuvatut okso-yhdisteet näyttävät toimivan kahdessa tehtävässä tämän keksinnön menetelmässä. Ensiksi, ne koordinoivat

elektroniparin kautta happiatomilla stannikloridin tina-atomin kanssa alentaakseen tinahalidin reaktiivisuutta 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin suhteen ja toiseksi ne muodostavat ligandin stannikloridi-2-kpoorisulfinyyliasetidinonikompleksin kanssa tehden kompleksin pysyvämmäksi.Ilmeisesti okso-ligandi koordinoi koordinoidun kovalenttisen sidoksen kautta kompleksin keskustina-atomin kanssa ja estää siten reaktioväliaineessa olevien pienten kosteusmäärien vahingollisen vaikutuksen, joka voi johtaa kompleksin hajoamiseen ennen syklisointia. Okso-yhdisteet sallivat siten pysyvämmän kompleksin muodostumisen, jossa 2-kloorisulfinyyli-atsetidinonin syklisoituminen 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiksi tapahtuu.

Toteutettaessa keksinnön menetelmää okso-yhdiste voidaan lisätä 2-klooriatsetidinonin liuokseen ennen stannikloridin lisäämistä, tai, vaihtoehtoisesti stannikloridi ja okso-yhdiste voidaan sekoittaa keskenään inertissä orgaanisessa liuottimessa ja lisätä yhdessä 2-klooriatsetidinonin liuokseen. Tämän keksinnön käytännössä on edullista lisätä okso-yhdiste 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin liuokseen ennen stannikloridin lisäämistä.

Edullisia okso-yhdisteitä käytettäviksi tässä keksinnössä ovat dietyylieetteri, asetoni ja dietyyliketoni.

Stannikloridi-2-kloorisulfinyyliatsetidinoni-okso-ligandi-kompleksin rakennetta ei vielä ole määritetty. Näyttää kuitenkin siltä, että stannikloridi ja atsetidinonin sulfinyylikloridiryhmän happiatomi ovat koordinoidusti kovalenttisesti sidotut ja että 1-okso-yhdiste muodostaa yksinkertaisen koordinoidun kovalenttisen sidoksen keskustina-atomin kanssa. Onkuitenkin muita sitoutumismahdollisuuksia, esimerkiksi asyyliamido-ryhmän happiatomi atsetidinonin 3-asemassa voi myös muodostaa koordinoidun kovalenttisen sidoksen tina-atomin kanssa. Samoin esteriryhmän happiatomi voi mahdollisesti muodostaa koordinoidun kovalenttisen sidoksen tina-atomin kanssa.

Inerttejä orgaanisia liuottimia, joita voidaan käyttää tämän keksinnön syklisointireaktiossa ovat ne liuottimet, joihin 2-kloorisulfinyyliatsetidinoni ja okso-yhdiste ovat liukoisia ja joihin stannikloridi on ainakin osittain liukoinen. Inertit orgaaniset liuottimet ovat pääasiallisesti ei-polaarisia ja ovat edullisesti aromaattisia liuottimia, kuten bentseeni, klooribentseeni, anisoli, tolueeni. klooritolueeni. ksyleenit ja tetraliini; sykloalkyyli-hiilivetyliuot - timet, kuten syklopentaani, sykloheksaani ja niiden kaltaiset hiilivetyliuottimet. Ennen käyttöä tämän keksinnön prosessissa liuotin kui-

vataan jollakin tavanomaisella tavalla, esimerkiksi aseotrooppisella tislauksella (binäärisellä tislauksella) tai kuivaamalla molekyyliseulalla, tai jollakin tavanomaisista kuiausaineista, kuten kalsiumkloridilla, kalsiumsulfaatilla, natriumsulfaatilla jne. Edullisesti käytetään reagenssi-asteisia liuottimia.

Tässä kuvatun kompleksin muodostaminen voidaan suorittaa lämpötiloissa väliltä n. -15°C - n. 45°C. Edullisesti ja kaikkein sopivimmin kompleksi muodostetaan lämpötilassa väliltä n. 0°C - n. 20°C.

Tämän keksinnön prosessin eräässä suoritusmuodossa 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin liuokseen inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä tai tolueenissa, lisätään sekoittaen n. 1-1,5 moolia okso-yhdistettä moolia kohti sulfinyylikloridia. Senjälkeen lisätään n. 2 p n. 3 moolia stannikloridia moolia kohti sulfinyylikloridia seokseen. Tavallisesti kompleksin muodostuminen tapahtuu nopeasti. Yleensä tämän keksinnön prosessissa muodostuneet kompleksit ovat värillisiä, vaalean oranssista punaoranssiin ja ruskeaan.Saostunutta kompleksia sekoitetaan sitten reaktioastiassa n. 3 - n. 24 tuntia, jona aikana syklisointireaktio kuluu loppuun. Vaikka syklisointi jo n. 3 tunnissa on miltei loppuunkulunut, jatketaan kompleksin sekoittamista pitempiä aikoja, niin että saadaan parempi saalis. Syklisointireaktion edetessä kompleksissa ei tapahdu huomattavaa muutosta. Sekoittamisen jälkeen kompleksi voidaan erottaa liuottimesta, esimerkjksi suodattamalla tai linkoamalla tai liuotin voidaan dekantoida kompleksista ja kompleksi pestään sitten edullisesti sopivalla liuottimella kuten petrolieetterillä, sykloheksaanilla, tolueenilla, dietyylieetterillä tai asetonilla. Keksinnön kompleksia voidaan varastoida sopivassa säiliössä tai edullisesti se hajotetaan antamaan 3-eksometyleenikefami-esterisulfoksidituote.

Tämän keksinnön prosessissa muodostuneen kompleksin hajottaminen suoritetaan lisäämällä kompleksi hydroksia sisältävään yhdisteeseen, esimerkiksi alempaan alkoholiin, kuten metyylialkoholiin tai etyylialkoholiin. Kompleksi voidaan myös hajottaa vedellä tai hapolla kuten etikkahapolla tai laimealla kloorivetyhapolla , näitä aineita käytettäessä hajoamisesta kuitenkin seuraa kloorivedyn muodostumista, joka voi johtaa hankaliin reaktioihin tuotteen kanssa. Edullisesti kompleksi lisätään alempaan alkoholiin kuten metyylialkoholiin. Kompleksi hajoaa nopeasti antaen 3-eksometyleenikefami-esterisulfoksidin lietteen tai suspension, joka tavallisesti on väriltään valkoisesta harmahtavaan.

Edellä esitetyn rakennekaavan edustamia 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oni-yhdisteitä on aikaisemmin kuvattu ja valmistettu Kukolja'n U.S.patentissa no. 4 081 440, 28.3.1978 ja Chou'n U.S.patentissa no. 4 075 203, 21.2.1978 kuvaamien menetelmien mukaisesti.

Kuten edellä mainittiin on R edellä esitetyssä kaavassa 1 karbonihapon tähde. Tämän keksinnön menetelmän edullisia lähtöaineita edustaa edellä esitetty kaava 1, jossa R on vety, C_1-C_3-alkyyli, syaanimetyyli, bentsyylioksi, 4-nitrobentsyylioksi, t-butyylioksi, 2,2,2-trikloorietoksi, 4-metoksibentsyylioksi; tai R on ryhmä R', jossa R' on fenyyli tai fenyyli,joka on substituoitu yhdellä tai kahdella halogeenilla, suojattu hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, C_1-C_4-alkyyli tai C_1-C_4-alkoksi; tai R on ryhmä, jolla on kaava R"-$(O)_m$-CH_2-, jossa R" tarkoittaa samaa kuin R' edellä, ja lisäksi 1,4-sykloheksadienyyli, 2-tienyyli tai 3-tienyyli; m on 0 tai 1; sillä rajoituksella, että kun m on 1, tarkoittaa R" samaa kuin R'; tai R on rynmä, jolla on kaava R"-CH(W)-, jossa R" tarkoittaa samaa kuin edellä ja W on suojattu hydroksi tai suojattu amino.

Edellä esitetyn kaavan 1 yhdisteitä nimitetään tässä mukavuussyistä 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oneiksi, muodollisesti niitä kuitenkin nimitetään 1-atsetidiinilla substituoidun Butenohapon esteriksi. Esimerkiksi yhdistettä, jota edustaa kaava 1, jossa R on bentsyyli ja R_1 on t-butyyli, nimitetään t-butyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenyyli-asetamido-1-asetidinyyli)-3-butenoaatiksi.

Valaisevia kaavan 1 edustamia lähtöaineita, joita voidaan käyttää tämän keksinnön menetelmässä, ovat:
t-butyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenyyliasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
t-butyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
bentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-asetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-formamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
p-metoksibentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-syaani-asetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
bentshydryyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-butyyriamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,

p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(4-kloorifenoksiasetamido)-1-atstidinyyli]-3-butenoaatti,
2,2,2-trikloorietyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(2'-tienyyliasetamido)-1-atsetidinyyli]-3-butenoaatti,
p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(2'-tienyyliasetamido)-1-atsetidinyyli]-3-butenoaatti,
bentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-bentsamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
p-nitrofenyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenyyliasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
fenasyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(p-klooribentsamido)-1-atsetidinyyli]-3-butenoaatti,
ftaali-imidometyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(p-nitrofenyyliasetamidio)-1-atsetidinyyli]-3-butenoaatti,
2,2,2-trikloorietyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenyyli-asetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti,
p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(d-bentshydryylioksifenyyliasetamido)-1-atsetidinyyli]-3-butenoaatti ja
p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(d-t-butyylioksikarbonyyliamidofenyyliasetamido)-1-atsetidinyyli]-3-butenoaatti.

Erästä edullista ryhmää 2-kloorisulfinyyliatsetidinoneja, jotka ovat käyttökelpoisia tämän keksinnön käytännössä, edustaa kaava 1, jossa R on 2-tienyylimetyyli, bentsyyli tai denoksimetyyli. Edulliset lähtöaineet ovat 3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenyyliasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenohapon, 3-metyyli-2-[2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-(2'-tienyyliasetamido)-1-atsetidinyyli]-3-butenohapon ja 3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenohapon estereitä. Nämä ovat edullisia lähtöaineita tämän keksinnön menetelmässä, koska ne antavat 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiestereitä, jotka ovat erityisen arvokkaita välituotteita valmistettaessa antibioottisia yhdisteitä.

2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oni-esteri-yhdisteitä, joita käytetään lähtöaineina tämän keksinnön menetelmässä, voidaan valmistaa US.patentissa no. 4 075 203 kuvatulla menetelmällä tai edullisesti

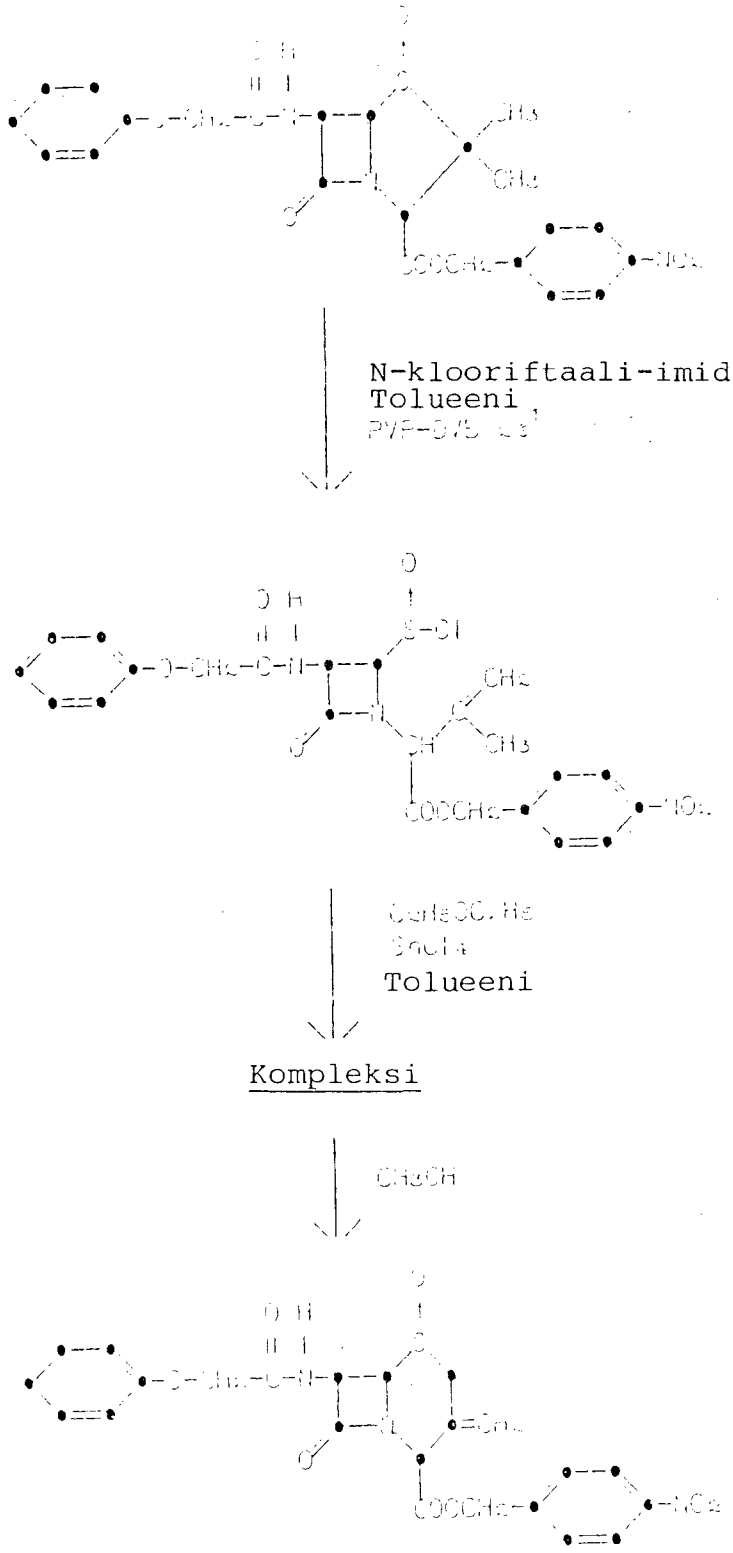
US patenttihakemuksessa 960 347, jätetty 13.11.1978 ja US patenttihakemuksessa no. 49.266, jätetty 18.6.1979, kuvatulla parannetulla menetelmällä. Edullisesti tämän keksinnön parannettu menetelmä toteutetaan toisena vaiheena kaksivaiheisessa prosessissa, jolla penisilliini-sulfoksidiesteri ensin muutetaan 2-kloorisulfinyyliatsetidinoniksi, jota, eristämättä, käytetään tämän keksinnön prosessissa kuten tässä kuvattiin, muodostamaan 3-eksometyleenikafami-sulfoksidiesteri. Siten tämän keksinnön menetelmän eräs edullinen suoritusmuoto käsittää syklisoinnin suorittamisen eristämättömällä 2-kloorisulfinyyliatsetidinonilla, joka on valmistettu penisilliini-sulfoksidiesteristä ja N-kloorausaineesta silloitetun polyvinyylipyridiinin läsnäollessa, kuten US.patenttihakemuksissa, joihin edellä viitattiin, kuvataan.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa p-nitrobentsyyli-6-fenoksiasetamido-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidi saatetaan reagoimaan vedettömässä tolueenissa n. 1,1 mooli-ekvivalentin kanssa N-klooriftaali-imidiä n. 1 - n. 3 g:n poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseeniä, joka on silloitettu n. 2 - n. 5 %:iin asti grammaa kohti penisilliinisulfoksidia läsnäollessa. Reaktio saatetaan tapahtumaan palautusjäähdytyslämpötilassa n. 100 minuutin aikana, reaktiosuspensio suodatetaan liukenemattoman kopolymeerin ja ftaali-imidin poistamiseksi ja suodos, joka sisältää p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-atsetidinyyli)-3-butenoaattia, jäähdytetään lämpötilaan väliltä n. 0-10°C. Kylmään suodokseen lisätään n. 1 mooli-ekvivalentti dietyylieetteriä, mitä seuraa n. 2-2,5-moolia-ekvivalentin stannikloridia lisääminen. Stannikloridin lisäämisen jälkeen sulfinyylikloridi-stannikloridi-okso-ligandi-kompleksi saostuu kylmästä suodoksesta ja sitä sekoitetaan liuottimessa n. 3 n. 24 tuntia kompleksin täydellisen muodostumisen varmistamiseksi. Senjälkeen kompleksi suodatetaan, pestään suodattimella sopivalla liuottimella, kuten hiilivetyliuottimella, esimerkiksi pentaanilla tai heksaanilla ja lisätään sitten hitaasti metyylialkoholiin kompleksin hajottamiseksi, jolloin muodostuu p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidi. Tuotteen suspensiota sekoitetaan n. 2 - n. 4 tuntia ja suodatetaan sitten. Suodatettu tuote pestään sopivasti suodattimella ja kuivataan.

Tämän keksinnön menetelmällä saatu tuote saadaan yleensä puhtaudeltaan sellaisena, että se ei tarvitse lisäpuhdistusta ennen käyttöään valmistettaessa antibioottisia yhdisteitä. Tuote voidaan kuitenkin tarpeen vaatiessa kiteyttää uudelleen sopivasta liuottimesta sen

puhtauden parantamiseksi.

Tämän keksinnön menetelmän edellä esitettyä edullista suoritusmuotoa valaistaan seuraavassa reaktiokaaviossa.



1) Poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseeni n. 2-%:sesti silloitettu.

Seuraavassa taulukossa I on lueteltu 3-eksometyleenikefami-sulfoksidi-saaliit, jotka on saatu edustavilla okso-yhdisteillä, joita on läsnä edullisen 2-kloorisulfinyyliatsetidinonin stannikloridilla katalysoidussa syklisoinnissa. Kaikissa tapauksissa muutettiin 50 g p-nitrobentsyyli-6-fenoksiasetamidio-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidia vastaavaksi 2-kloorisulfinyyliatsetidinoni-p-nitrobentsyyliesteriksi N-klooriftaali-imidillä tolueenissa palautusjäähdytyslämpötilassa n. 2-%:sesti silloitetun poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseenin läsnäollessa. Tuote tästä reaktiosta oli 3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti. Liukenematon polymeeri ja ftaali-imidi suodatettiin reaktioväliaineesta ja 2-kloorisulfinyyliatsetidinoni-esteri (45,4 g) syklisoitiin stannikloridin kanssa n. 1 moolin okso-yhdistettä läsnäollessa moolia kohti 2-kloorisulfinyyli-yhdistettä. Kaikissa tapauksissa muodostunut kompleksi erotettiin, pestiin ja hajotettiin metyylialkoholilla. Taulukon I sarakkeessa 3 on lueteltu kussakin tapauksessa saadun kompleksin laatu. Tuotteen, p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidin, kussakin tapauksessa havaittu sulamispiste on esitetty taulukon sarakkeessa 4.

Taulukko I

Okso-yhdisteet syklisoinnissa

Okso-yhdiste eetterit	Saalis-[1] %	Saalis-% HPLC[2]	Kompleksin tila	Sulamispiste (°C)
Dietyylieetteri	71.1	97.3	Vapaasti juokseva jauhe	196.5
Di-n-butyylieetteri	65.8	--	Tahmea jähmeä aine	196.5-197
Tetrahydrofuraani	61.9	96.2	Vapaasti juokseva jauhe	193.5-194
Tetrahydropyraani	60.9	--	Lievästi kumimainen jähmeä aine	196-197
Ketonit				
Asetoni	68.9	96.3	Vapaasti juokseva jauhe	192-193
Metyylietyyliketoni	66.0	96.6	Samoin	196-197
Dietyyliketoni	68.0	96.1	Samoin	195-196
Metyyli-n-propyyliketoni	63.7	96.8	Lievästi tahmea jähmeä aine	196.5-197
Metyyli-isopropyyliketoni	64.6	96.2	Vapaasti juokseva jauhe	194.5-196

Taulukko I (jatkoa)

Ketonit Okso-yhdiste esterit	Saalis[1]- %	Saalis-% HPLC[2]	Kompleksin tila	Sulamis- piste (%)
Metyyli-isobutyyli-ketoni	63.0	95.1	Samoin	195-196
Sykloheksanoni	61.9	--	Samoin	196-197
Fosfiini-oksidit				
Trifenyylifosfiini-oksidi	99.0	58.8	Samoin	192-197

1) Saalis-% painosta laskettuna (p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidi penam-sulfoksidista)

2) Syklisoidun tuotteen suurteho-nestekromatografinen määritys

Pylväs: Merck RP18 , 25 cm x 4 mm, sisä-ø

Pylvään liuotin: 530 ml. H_2O, 300 ml. THF, 150 ml metanolia ja 20 ml etikkahappoa, joka sisältää 1,1 g oktaanisulfonihappoa/litra

Nopeus: 2 ml/min.

Näytekoko: 8 mg/25 ml vedetöntä etikkahappoa tai muurahaishappoa

Menetelmän antamat 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesterit ovat hyödyllisiä välituotteita valmistettaessa kefalosporiini-antibiootteja. Tuote voidaan esimerkiksi saataa reagoimaan otsonin kanssa antamaan 3-hydroksi-3-kefemi-sulfoksidiesteri, joka voidaan pelkistää sulfidi-muotoon alalla tavallisin menetelmin ja saatu 3-hydroksi-3-kefemiesteri voidaan saattaa reagoimaan joko diatsometaanin tai fosfori-trikloridin kanssa dimetyyliformamidin läsnäollessa antamaan vastaavasti 3-metoksi-3-kefemi-esteri tai 3-kloori-3-kefami-esteri. Estereiden de-esteröinti antaa vastaavasti 3-metoksi-3-kefemi-antibiootit, joita on kuvannut Chauvette U.S.patenteissa no. 3 917 587 ja 3 917 588, tai 3-kloori-3-kefemi-antibiootit, joita on kuvannut Chauvette U.S.patenteissa no 3 925 372 ja 3 962 227.

Seuraavat esimerkit valaisevat lähemmin keksinnön menetelmää.

Seuraava esimerkki kuvaa 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oni-esterin valmistusta silloitetun poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseenin läsnäollessa ja sen syklisointia stannikloridilla lisäämättä keksinnön oksoyhdistettä.

Esimerkki 1

Kahta litraa reagenssi-asteista tolueenia kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia Dean-Stark-vesiloukkua käyttäen, kunnes oli kerätty 200 ml nestettä loukusta ja heitetty pois. Lämmitys poistettiin tislauksesta ja lisättiin 25,0 g poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseeniä (n. 2-%:sesti silloitettua), 50,2 g p-nitrobentsyyli-6-fenoksiasetamido-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidia ja 20 g N-klooriftaali-imidiä. Suspensio kuumennettiin nopeasti uudelleen palautusjäähdytyslämpötilaan ja kuumentamista palautusjäähdyttäen jatkettiin samalla sekoittaen n. 100 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin n. 10°C:seen ja sitä sekoitettiin 10 minuuttia. Suspensio suodatettiin sitten ko polymeerin ja ftaali-imidin poistamiseksi ja kylmä suodos, joka sisälsi 3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaattia (39 g) lisättiin kylmään liuokseen, jossa oli 25 ml stannikloridia 25 ml:ssa tolueenia. Muodostunutta vaaleanpunaoranssia kompleksia sekoitettiin jäähauteen lämpötilassa 1 tunti ja n. 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Kompleksin väri oli muuttunut vaaleanrueskeaksi. Kompleksi suodatettiin ja pestiin 200 ml:lla pentaania ja kuivattiin. Kompleksi lisättiin sitten hitaasti 300 ml:aan metyylialkoholia, jolloin muodostui tuotteen, p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksy-

laatti-1-oksidin,suspensio. Suspensiota sekoitettiin jäähaudelämpötilassa 7 tuntia ja suodatettiin. Tuote pestiin 50 ml:lla meytylialkoholia, 50 ml:lla dietyylieetteriä ja kuivattiin tyhjössä antamaan 29,7 g (59,5 %:n saalis) tuotetta, joka suli n. 187-188,5°C:ssa.

Seuraava esimerkki on edellisen esimerkin toisinto, paitsi että penisilliini-sulfoksidia käytettiin kaksinkertaiessa väkevyydessä.

Esimerkki 2

2 l reagenssi-asteista tolueenia kuivattiin kuumentamalla palautusjäähdyttäen Dean-Stark-vesiloukkua käyttäen, kunnes oli kerätty 200 ml nestettä vesiloukusta ja heitetty pois. Lämmitys lopetettiin tislauksesta ja lisättiin 50 g poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseeni-sekapolymeeriä (n. 2-%:sesti silloitettua), 38,4 g N-klooriftaali-imidiä ja 100,3 g p-nitrobentsyyli-6-fenoksiasetamido-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidia kuumaan tolueeniin. Suspensiota kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 100 minuuttia ja jäähdytettiin 10°C:seen. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen suspensio (joka sisälsi 3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaattia (69 g)) suodatettiin kylmään liuokseen, jossa oli 50 ml stannikloridia 50 ml:ssa tolueenia. Muodostunutta vaaleanoranssin väristä kompleksia sekoitettiin 1 tunti jäähaudelämpötilassa ja 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Kompleksi suodatettiin sitten, pestiin pentaanilla ja kuivattiin osittain suodattimella. Kompleksi lisättiin hitaasti 600 ml:aan metyylialkoholia, jolloin muodostui tuotteen, p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidin suspensio.Suspensiota sekoitettiin jäähaudelämpötilassa 7 tuntia ja suodatettiin antamaan 54,0 g (54,1 %:n saalis) tuotetta, joka suli n. 193,5-194°C:ssa.

Esimerkki 3

Tämä esimerkki on keksinnön menetelmän eräs suoritusmuoto, joka toteutettiin samalla lähtöaineen pitoisuudella kuin esimerkissä 2 (1 g/18 ml tolueenia) ja jossa dietyylieetteriä käytettiin oksoyhdisteenä syklisointivaiheen aikana.

Reagenssi-asteista tolueenia, 1800 ml, kuivattiin kuten edellisissä esimerkeissä kuvattiin ja sen ollessa vielä kuuma lisättiin 100,3 g p-nitrobentsyyli-6-fenoksiasetamido-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidia, 50 g poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseeni-kopolymeeriä (n.2-%:sesti silloitettua) ja 38,4 g N-klooriftaali-imidiä. Reaktiosuspensiota kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 100 minuuttia ja jäähdytettiin sitten 10°C:seen ja se-

koitettiin 10 minuuttia. Reaktion kulkua seurattiin ydinmagneettisella resonanssikirjolla (NMR), joka osoitti sulfinyylikloridin muodostumisen n. 90 %:n saaliilla. Reaktiosuspensio suodatettiin ja suodos, joka sisälsi sulfinyylikloridin, jäähdytettiin jäähauteella.

Sulfinyylikloridin: p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-buteonaatin olemassaolo vahvistettiin NMR-arvoilla.

NMR ($CDCl_3$): δ1,93 (s, 3H, vinyylipitoinen metyyli)
δ4,33 (s, 2H, sivuketju $-CH_2-$)
δ5,03-5,13 (m, 3H, $CH_2=C-CH-$)
δ5,30 (s, 2H, esteri-metyleeni)
δ5,57 (d, 1H, J=4,5 cps, C-2H β-laktaamilla)
δ6,30 (q, 1H, J=4,5 cps ja 9,0 cps, C-3H β-laktaamilla)
δ6,8-7,0 (m, 5H, sivuketju aromaattinen)
δ7,20-8,23 (2d, 4H, J=9,0 cps, esteri aromaattinen)
δ7,82 (bs, 1H, NH)

Kylmä suspensio suodatettiin kopolymeerin ja ftaali-imidin poistamiseksi ja suodos, joka sisälsi 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oni-esterin, jäähdytettiin jäähauteella. Ensin lisättiin 18,28 ml dietyylieetteriä kylmään suodokseen, mitä seurasi 50 ml:n stannikloridia lisääminen. Muodostunutta vaaleanoranssinpunaista kompleksia sekoitettiin 30 minuuttia jäähaude-lämpötilassa ja sitten n. 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Kompleksissa tapahtui pieni värin muutos.

Kompleksi suodatettiin, pestiin suodattimella 400 ml:lla heksaania ja kuivattiin ilmassa. Kompleksi lisättiin hitaasti ja sekoittaen 600 ml:aan metyylialkoholia, jolloin muodostui p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-oksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidin suspensio.

Suspensiota sekoitettiin 4 tuntia 0°C:ssa ja suodatettiin tuotteen keräämiseksi. Tuote pestiin 100 ml:lla metyylialkoholia ja kuivattiin tyhjössä antamaan 76,15 g (76,2 %:n saalis) tuotetta, joka suli n. 194,5 - 195°C:ssa.

Esimerkki 4

Käyttäen samaa penisilliini-sulfoksidiesteriä, kloorausainetta ja kopolymeeriä samoissa määrissä ja käyttäen samaa tolueenin tilavuutta kuin edellisessä esimerkissä käytettiin, korvattiin edellisen esimerkin dietyylieetteri 12,9 ml:lla asetonia antamaan 72,63 g

(72,7 %:n saalis) p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidia, joka sulaa n. 195°C:ssa.

Esimerkki 5

p-nitrobentsyyli-7-fenyyliasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidi.

Reagenssi-asteista tolueenia, 300 ml, tislattiin käyttäen Dean-Starkvesiloukkua, ja senjälkeen kun loukusta oli poistettu 30 ml nestettä, lämmitys lopetetaan ja lisättiin 2,5 g poly(4-vinyylipyridiini)-divinyylibentseeniä (n. 2-%:sesti silloitettua).

Suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttäen muutama minuutti kaiken veden poistamiseksi, jota polymeeriin on saattanut yhdistyä. Lämmittäminen lopetettiin jälleen ja lisättiin 7,28 g p-nitrobentsyyli-6-fenyyliasetamido-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidia ja 2,88 g N-klooriftaali-imidiä suspension vielä ollessa kuuma. Seosta kuumennettiin sitten palautusjäähdytyslämpötilassa 100 minuuttia. Tumma suspensio jäähdytettiin 10°C:seen ja suodatettiin liukenemattoman polymeerin ja ftaali-imidin poistamiseksi. Reaktiotuote oli p-nitrobentsyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenyyliasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatti n. 78 %:n saaliilla. Sulfinyylikloridin identtiteetti määritettiin NMR-arvoilla.

NMR ($CDCl_3$): δ 1,80 (s, 3H, vinyylimetyyli)
δ 3,57 (s, sivuketju CH_2)
δ 5,0-5,13 (m, 3H, $CH_2=\overset{|}{C}-\overset{|}{C}H-$)
δ 5,20 (s, 2H, esteri CH_2)
δ 5,43 (d, 1H, J=4,5 cps C-2H β-laktaamilla)
δ 6,42 (q, 1H, J=4,5 ja 9 cps C-3H β-laktaamilla)
δ 7,13 (s, 5H, sivuketju aromaattinen)
δ 7,4 ja 8,18 (2d, 4H, J=8 cps, esteri aromaattinen)

Dietyylieetteriä, 1,37 ml (0,013 M) ja stannikloridia, 3,75 ml, 0,032 M, lisättiin reaktioseokseen antamaan ruskea liukenematon kompleksi. Kompleksia sekoitettiin jäähaudelämpötilassa 30 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa n. 16 tuntia. Suklaanruskea kompleksi suodatettiin, pestiin 60 ml:lla heksaania ja lisättiin sitten hitaasti 45 ml:aanmetyylialkoholia muodostamaan tuotteen, p-nitrobentsyyli-7-fenyyliasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidin suspensio. Tuotteen suspensiota sekoitettiin jäähaudelämpötilassa 4 tuntia, suodatettiin, pestiin 15 ml:lla metyylialkoholia ja kuivat-

tiin tyhjössä antamaan 4,3 g (59,3 %:n saalis) kuivattua tuotetta, joka suli n. 208°C-208,5°C:ssa uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonista.

Esimerkki 6

2,2,2-trikloorietyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleeni-kefami-4-karboksylaatti-1-oksidi

Tolueenia, 800 ml, tislattiin binäärisesti käyttäen Dean-Stark-vesiloukkua poistaen 80 ml nestettä loukusta. Lämmittäminen keskeytettiin ja lisättiin 6,68 g poly(4-vinyylipyridiini)divinyylibentseeniä, joka sisälsi n. 2 %:n silloituksen, 20 g 2,2,2-trikloorietyyli-6-fenoksiasetamido-2,2-dimetyylipenam-3-karboksylaatti-1-oksidia ja 7,74 g N-klooriftaali-imidiä kuumaan tolueeniin. Suspensiota kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 100 minuuttia ja jäähdytettiin sitten jäähauteella n. 20 minuuttia. Kylmä suspensio suodatettiin kopolymeeriin ja ftaali-imidin poistamiseksi ja suodos jäähdytettiin jäähauteella. Sulfinyylikloridi-2,2,2-trikloorietyyli-3-metyyli-2-(2-kloorisulfinyyli-4-okso-3-fenoksiasetamido-1-atsetidinyyli)-3-butenoaatin valmistuminen n. 83 %:n saaliilla osoitettiin NMR-arvoilla.

NMR ($CDCl_3$): δ 1,95 (s, 3H, vinyylipitoinen metyyli)

δ 4,52 (s, 2H, Ø OCH_2-)

δ 4,66 (d, 2H, J = 2 cps, $-CH_2CCl_3$)

δ 5,07-5,33 (m, 3H, $CH_2=\overset{|}{C}-\overset{|}{C}H-$)

δ 5,53 (d, 1H, J = 4,5 cps, C-2H -laktaamilla)

δ 6,28 (q, 1H, J = 4,5 ja 10 cps, C-3H -laktaamilla)

δ 6,83-7,47 (m, 5H, C_6H_5-O-)

δ 8,06 (1H, d, J=10 cpd NH)

Dietyylieetteriä, 3,66 ml, lisättiin kylmään suodokseen ja sekoittaen lisättiin vielä 10 ml stannikloridia. N. 1 tunnin sekoittamisen jälkeen kompleksi alkoi saostua. Tumman kompleksin suspensiota sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja suodatettiin ja pestiin 80 ml:lla heksaania. Saatu nahanvärinen hiekkamainen kompleksi lisättiin 120 ml:aan metyylialkoholia ja seos jäähdytettiin jäähauteella. Kun n. 4 tunnin sekoittamisen jälkeen mitään tuotetta ei saostunut, pienennettiin metyylialkoholin tilavuus 1/3:een alkuperäisestä arvostaan haihduttamalla. Väkevöite liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin kahdesti 5-%:sella vesipitoisella natrium-

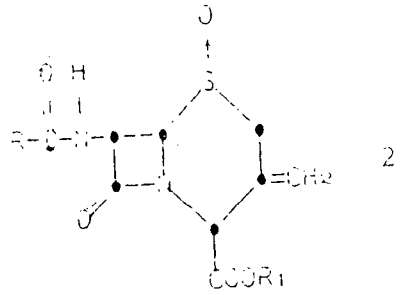
bikarbonaatilla ja vedellä ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Kuivattu liuos haihdutettiin kuiviin antamaan 15,62 g raakatuotetta, 2,2,2-trikloorietyyli-7-fenoksiasetamido-3-eksometyleenikefami-4-karboksylaatti-1-oksidia ruskeana vaahtona.

Tuote suspendoitiin 60 ml:aan metyylialkoholia ja suspensio lämmitettiin n. 50°C:seen liuoksen saamiseksi. Jäähdytettäessä huoneen lämpötilaan tuote kiteytyi. Kiteinen sakka suodatettiin ja kuivattiin antamaan 1,9 g tuotetta, joka suli n. 143,5-144°C:ssa.

NMR($CDCl_3$): 3,75 (q, 2H, J = 4 ja 18 cps, C_2H)
4,58 (s, 2H, sivuketju CH_2)
4,83 (d, 2H, J = 1,5 cps, trikloorietyyliesteri CH_2)
4,95 (d, 1H, J = 4,5 cps, C_6H)
6,06 (q, 1H, J = 4,5 ja 11 cps, C_7H)
5,53 (s, 1H, C_4H)
5,42 ja 5,87 (2s, = CH_2)
8,16 (d, 1H, J = 11 cps, NH) ja
6,83-7,50 (m, 5H, aromaattinen H) delta.

Patenttivaatimukset:

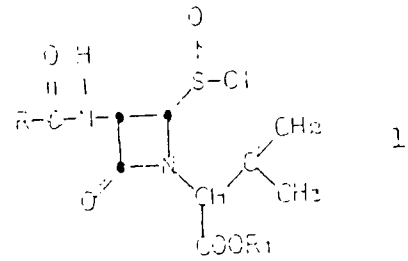
1. Menetelmä 3-eksometyleeni-kefami-sulfoksidiesterin valmistamiseksi, jolla on kaava 2:



2

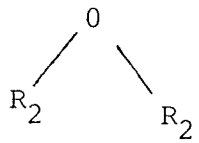
jossa R on karbonihappotähde ja R_1 on karbonihapin suojaryhmä, t u n n e t tu siitä, että

a) vedettömissä olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa sekoitetaan 2-kloorisulfinyyliatsetidin-4-oni, jolla on kaava 1:

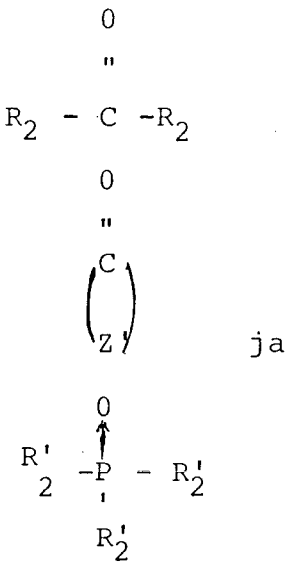


1

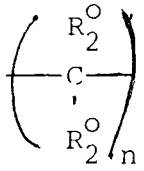
stannikloridin kanssa okso-yhdisteen läsnäollessa, joka on valittu ryhmästä:







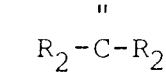
joissa kaavoissa jokainen R_2 on itsenäisesti C_1-C_4-alkyyli; jokainen R_2' on itsenäisesti C_1-C_4-alkyyli, C_5-C_6-sykloalkyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu C_1-C_4-alkyylillä, C_1-C_4-alkoksilla tai halogeenilla; Z on $+CH_2+_m$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ tai $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2$; m on 4 tai 5;

ja Z' on , jossa kumpikin R_2^O on vety tai C_1-C_4-alkyyli

ja n on 3-6, kompleksin siten muodostamiseksi; ja

b) erotetaan kompleksi ja hajotetaan se kaavan 2 yhdisteen muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että okso-yhdiste on okso-yhdiste, jolla on kaava R_2-O-R_2 tai



3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että okso-yhdiste on dietyylieetteri.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että okso-yhdiste on dietyylieetteri.

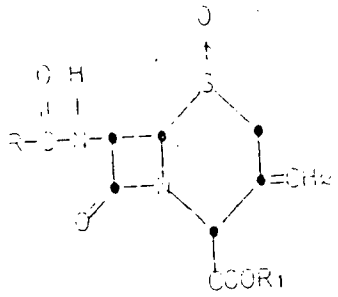
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että okso-yhdiste on asetoni tai dietyyliketoni.

5. Jonkun patenttivaatimuksien 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että inertti orgaaninen liuotin on tolueeni.

6. Kaavan 2 3-eksometyleenikefami-sulfoksidiesteri, aina kun se on valmistettu jonkun patenttivaatimuksien 1-5 mukaisella menetelmällä.

Patentkrav:

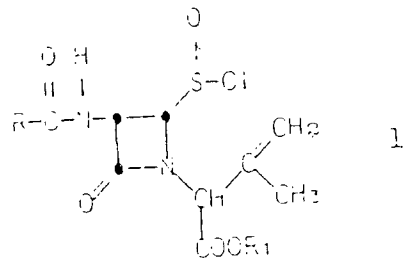
1. Förfarande för framställning av en 3-exometylen-kefam-sulfoxidester som har formeln 2:



2

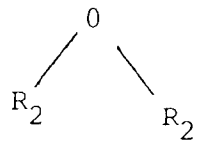
där R är resten av en karbonsyra och R_1 är en skyddsgrupp för karbonsyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att man:

a) under vattenfria betingelser i ett inert organiskt lösningsmedel blandar en 2-klorsulfinylazetidin-4-on som har formeln 1:

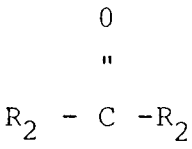


1

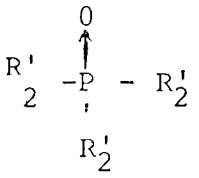
med stanniklorid i närvaro av en oxo-förening som valts bland:

a) 

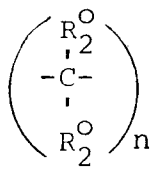
a') 

b) 

b')  och

c) 

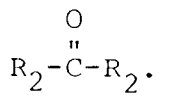
i vilka formler varje R_2 är självständigt C_1-C_4-alkyl; varje R_2' är självständigt C_1-C_4-alkyl, C_5-C_6-cykloalkyl, fenyl eller fenyl substituerad med C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxi eller halogen; Z är $(CH_2)_m$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ eller $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2$; m är 4 eller 5; och Z' är



där båda av R_2^O är väte eller C_1-C_4-alkyl, och n är 3-6, för att så bilda ett komplex; och

b) separerar komplexet och sönderdelar det för att bilda en förening med formeln 2.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxo-föreningen är en oxo-förening som har formeln R_2-O-R_2 eller



3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxo-föreningen är dietyleter.

4. Förfarande enligt patentkrave t 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxo-föreningen är aceton eller dietylketon.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det inerta organiska lösningsmedlet är toluen.

6. 3-exometylenkefam-sulfoxidester av formeln 2, närhelst den framställts medelst ett förfarande enligt något av patentkraven 1-5.